

New amphiphilic conjugate of starch or hydroxyethylstarch, useful as drug carrier, contain e.g. fatty acyl residues, are not taken up by the reticuloendothelial system

Publication number: DE10135694 (A1)

Publication date: 2003-02-06

Inventor(s): SOMMERMEYER KLAUS [DE] +

Applicant(s): SUPRAMOL PARENTERAL COLLOIDS G [DE] +

Classification:

- **international:** **A61K47/36; A61K9/00; B01F17/00; C07F9/10; C07J9/00; C08B31/00; C08B31/12; C08B31/18; A61K9/107; A61K9/127; A61K47/36; A61K9/00; B01F17/00; C07F9/00; C07J9/00; C08B31/00; A61K9/107; A61K9/127; (IPC1-7): A61K47/36; A61K9/107; B01F17/00; B01J13/02; C07F9/10; C07J9/00; C08B31/08; C08B33/04; C08B35/04; C08B37/06**

- **European:** **A61K47/36; A61K9/00M5; B01F17/00E; B01F17/00E2; B01F17/00K; B01F17/00K2; B01F17/00R; C07F9/10; C07J9/00; C08B31/00; C08B31/12; C08B31/18**

Application number: DE20011035694 20010721

Priority number(s): DE20011035694 20010721

Abstract of DE 10135694 (A1)

Amphiphilic (hydroxyethyl)starch conjugates (I) are new. Amphiphilic (hydroxyethyl)starch conjugates of formula (I) are new. B = (hydroxyethyl)starch, or its individual components, amylopectin or amylose, in soluble or hydroxyethylated form, attached through alpha -glycosidic bond; R2 = hydrogen, 2-hydroxyethyl or B; R<3> and R<4> = hydrogen or 2-hydroxyethyl; R' = -C(A)-R''; R'' = -NH((CH2)x-NH)y-R'''; x = 0, 1 or 2; y = 0 or 1; A = oxygen or two hydrogens; R''' = -C(O)O-cholesteryl, fatty acid acyl or, where y = 0, phosphatidylethanolaminyl.

.....
Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

12 **Offenlegungsschrift**
10 **DE 101 35 694 A 1**

21 Aktenzeichen: 101 35 694.3
22 Anmeldetag: 21. 7. 2001
43 Offenlegungstag: 6. 2. 2003

51 Int. Cl.7:
C 08 B 31/08
C 08 B 35/04
C 08 B 33/04
C 07 J 9/00
C 07 F 9/10
B 01 J 13/02
B 01 F 17/00
A 61 K 9/107
A 61 K 47/36
C 08 B 37/06

DE 101 35 694 A 1

71 Anmelder:
Supramol Parenteral Colloids GmbH, 61191
Rosbach, DE

72 Erfinder:
Sommermeyer, Klaus, Dr., 61191 Rosbach, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

54 Amphiphile Stärke- und Hydroxyethylstärke-Konjugate

57 Liposomen, Mischmicellen sowie parenterale Emulsionen weisen aufgrund ihres partikulären Charakters den Nachteil auf des bevorzugten Aufnehmens in das sogenannte Reticolo endotheliale System. Die in diese Arzneiformen formulierten Wirkstoffe erreichen deshalb oft nicht genügend rasch und in genügender Konzentration den vorgesehenen Wirkungsort. Durch Modifizierung der Oberfläche Grenzfläche dieser Arzneiformen soll dieser Nachteil beseitigt werden.

Die Aufgabe wird gelöst durch neue Verbindungen zwischen Stärke bzw. Hydroxyethylstärke und lipophilen Ankermolekülen, die in die Lipidgrenzfläche der Emulsionen bzw. Liposomen eingearbeitet werden und die auch in Mischmicellen eingebaut werden können und so einen HES/Stärkemantel um diese partikulären Systeme legen, der die negativen Wechselwirkungen, die zur Aufnahme in das RES führen, beseitigt, vermindert oder verzögert. Die lipophilen Verbindungen sind physiologisch verträglich und die Polysaccharide sind ebenfalls physiologisch verträglich und abbaubar. Durch Modifikation der Grenzfläche von Emulsionen, Liposomen oder gemischten Micellen lassen sich parenteral applizierbare Arzneiformen von Wirkstoffen mit verbesserten Eigenschaften herstellen.

DE 101 35 694 A 1

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft amphiphile Konjugate von Stärke- oder Hydroxyethylstärke-Derivaten sowie deren Verwendung zur Herstellung von parenteral applizierbaren kolloidalen Arzneiformen, wie zum Beispiel Liposomen, Fettemulsionen oder Mischmicellen.

[0002] Liposomen sind aus Phospholipiden und verschiedenen anderen amphiphilen Hilfsstoffen wie z. B. Cholesterin aufgebaute Vesikel, die durch eine (unilamellare) oder mehrere (multilamellare) doppelagige Membranen bestehen.

[0003] In den letzten Jahren sind Liposomen als Arzneistoff-Trägersysteme entwickelt worden, wobei die Arzneistoffe entweder aufgrund ihrer lipophilen Eigenschaften in den Membranen selbst eingebaut werden, oder im Falle von hydrophilen Substanzen in dem wässrigen Kompartiment der Vesikel gelöst sind.

[0004] Solche liposomalen Arzneimittelzubereitungen haben jedoch oft den Nachteil einer sehr kurzen Halbwertszeit im Blut, da sie als kolloidale Systeme relativ rasch in das retikuloendotheliale System (RES) aufgenommen werden.

[0005] Für das gezielte Targeting von Arzneistoffsystemen mit kontrolliertem Freisetzungsprofil sind solche Liposomen deshalb oft ungeeignet.

[0006] Es hat daher in der Vergangenheit nicht gefehlt, Liposomen zu entwickeln, die diese Nachteile nicht aufwiesen und die durch gezielte Modifikation auf ein Zielorgan gerichtet wurden (Targeting).

[0007] Eine der bekanntesten Modifikationen in dieser Hinsicht ist die Entwicklung der sogenannten Tarnkappen (stealth) Liposomen. Solche Tarnkappen Liposomen werden mit Hilfe von Polyethylenglykolen modifiziertem Cholesterin oder Phosphatidylethanolamin (PE) aufgebaut (sogenannte pegylierte Lipide). Es ist aber auch möglich, konventionelle Liposomen nach ihrer Herstellung chemisch mit Polyethylenglykol-Derivaten zu konjugieren und auf diesem Wege zu Tarnkappen Liposomen zu gelangen.

[0008] Bei diesen Tarnkappen Liposomen schirmen die nach außen gerichteten Polyethylenglykol-Ketten die Liposomen ab gegen Wechselwirkung mit Plasmaproteinen oder korpuskulären Bestandteilen des Blutes. Vom RES-System werden solche Tarnkappen Liposomen weniger effektiv erkannt als konventionelle Liposomen und damit in Geschwindigkeit im Umfang weniger stark aufgenommen.

[0009] Tarnkappen Liposomen auf Basis von pegylierten Lipiden haben jedoch Nachteile, die bislang nicht beseitigt wurden. So ist bekannt, daß Polyethylenglykol nicht verstoffwechselbar ist und nur über die Niere ausgeschieden werden kann. Bezüglich ihres Molekulargewichtes bzw. hydrodynamischen Volumens in Lösung müssen diese Polymere unter der sogenannten Nierenschwelle bleiben. Diese liegt für Polyethylenglykole bei ca. 70.000 D. Für Nieren eingeschränkte Patienten sind aber auch Polyethylenglykol-Fraktionen unterhalb der Nierenschwelle problematisch, da diese Patienten über eine nicht mehr ausreichende Ausscheidungsfähigkeit von solchen Substanzen verfügen. Weiterhin werden solche nicht ausgeschiedene Polyethylenglykol-Fraktionen im Gewebe gespeichert und können zu Nebenwirkungen wie z. B. Juckreiz führen.

[0010] Vereinzelt sind auch immunologische Interferenzen mit Polyethylenglykol derivatisierten Liposomen oder auch Proteinen bekannt geworden.

[0011] Bendele et. al beschreiben in Toxicological Sciences 42, 152-157 (1998) Vacuolisierungen der Nierentubuli bei Ratten nach Injektion von pegylierten Protein-Wirkstoffen, wenn das Molekulargewicht des PEG's kleiner 70.000 D betrug.

[0012] Ein weiterer Nachteil von Polyethylenglykol Liposomen besteht darin, daß der relative Anteil der pegylierten Phospholipide an den Gesamtlipiden relativ hoch sein muß um eine ausreichende Abdeckung der gesamten Vesikel-Oberfläche mit Polyethylenglykol-Gruppen zu erreichen. Es sind daher neuere Entwicklungen mit verzweigt-kettigen Polyethylenglykol-Systemen beschrieben worden, bei denen der Anteil der pegylierten Moleküle bzw. der Pegylierung selbst herabgesetzt werden konnte, da solche verzweigt-kettigen Polyethylenglykole eine relativ größere Fläche abschirmen können und somit ihr molarer Einsatz herabgesetzt werden kann im Falle der Liposomen. Nachteil solcher verzweigt-kettigen Liposomen ist, daß ihre Verstoffwechslung bzw. Pharmakokinetik sowie ihr toxikologisches Profil bislang unbekannt ist.

[0013] O/w-Emulsionen sind ebenfalls bekannte parenterale Darreichungsformen, die als Arzneistoffträger für lipophile Wirkstoffe inzwischen im Markt etabliert sind. Bekannt ist so z. B. eine parenterale Fettemulsion als Träger für Propofol, ein injizierbares Anästhetikum (Disoprivan®, Astra Zeneka). Ein anderes bekanntes Beispiel ist das Produkt Etomidat Lipuro® der Fa. B. Braun, welches eine Trägeremulsion für das Anästhetikum Etomidat ist. Zahlreiche parenterale o/w Emulsionen sind gemäß der wissenschaftlichen Literatur in der Entwicklung.

[0014] Auch parenterale o/w Emulsionen neigen zur Akkumulation im RES-System, aufgrund ihrer größerer Teilchengröße verglichen mit Liposomen sogar wesentlich ausgeprägter als diese. Es ist bereits in der Literatur beschrieben, daß Liposomen oder parenterale Emulsionen in ihren pharmakokinetischen Eigenschaften sowie Gewebeverteilung nach Injektion durch Einhüllung mit Amylopektin, das mit Palmitoyl oder Cholesterylgruppen derivatisiert wurde, günstig beeinflusst wurde. Dabei dienten die Fettsäurreste bzw. Cholesterinreste als "Anker" für das Polysaccharid Amylopektin in der äußeren, lipophilen Phosphatidschicht der Liposomen bzw. Fettemulsionen (Sunamoto, J.; Iwamoto, K., CRC Critical Review in Therapeutic Drug Carrier Systems 1986, 2, 117-136).

[0015] Gleiches ist ebenfalls berichtet für parenterale Emulsionen für Cholesteryl-Pullulan, Cholesteryl-Mannan und Cholesterin-Amylopektin (Iwamoto, K. et. al Journal of Pharmaceutical Sciences 1991, 80, No. 3, 219 ff).

[0016] Die in oben zitierten Arbeiten eingesetzten Polysaccharid-Derivate sind jedoch mit erheblichen Nachteilen für den beschriebenen Einsatz verbunden.

[0017] So ist keine eindeutige molekulare Struktur insofern realisiert, als daß synthesebedingt die lipophilen "Anker" über die Polysaccharidketten statistisch verteilt werden.

[0018] Deshalb wird z. B. für cholesterinderivatisiertes Amylopektin ein mittlerer Substitutionsgrad von 1,8 Cholesteringruppen auf 100 Anhydroglucoseeinheiten der Polysaccharidkette angegeben.

[0019] Solche mehrfachen Ankergruppen pro Polysaccharidmolekül können sich jedoch auch negativ auf die Stabilität von Liposomen oder Fettemulsionen auswirken, da z. B. zwangsläufig nicht jede Cholesteringruppe eines Amylopektinmoleküls an ein bestimmtes Fetttröpfchen gebunden sein muß, sondern auch solche Cholesteringruppen innerhalb eines Makromoleküls existieren, die frei sind oder labil gebunden sind und somit in Wechselwirkung mit einem zweiten Fetttröpfchen treten können. Solche "Brückenverbindungen" führen zur Aggregation und Instabilität von Liposomen und Fettemulsionen mit den oben beschriebenen Polysaccharidderivaten.

[0020] Weiterhin sind die oben beschriebenen Pullulane nicht oder ausreichend schnell physiologisch abbaubar durch die Serumamylase aufgrund der α -1,6 glycosidischen

Verknüpfung der Maltotriose-Grundeinheiten. Ähnliches gilt auch für das oben zitierte Mannan-Polysaccharid.

[0021] Amylopektin andererseits wird durch Serumamylase außerordentlich schnell abgebaut, so daß der Tarnkappeneffekt sehr schnell verloren geht, ein Umstand, der in vielen Fällen nicht akzeptabel ist. Dextrane, die als Polysaccharide ebenfalls als Konjugationspartner in Frage kommen, weisen den Nachteil auf, daß sie bekanntermaßen die Gefahr einer anaphylaktischen Reaktion nach der Injektion beim Patienten auslösen. Dies hat dazu geführt, daß es heutzutage Stand der Technik ist, vor Applikation eines Dextran-Plasmaexpanders eine niedermolekulare Variante von Dextranen mit einem mittleren Molekulargewicht M_w von 1.000 D vorzuinjizieren.

[0022] Da Dextrane nur durch die gewebeständige Dextranase abgebaut werden können, ist ihre Pharmakokinetik auch relativ langsam und auch schwerer steuerbar als dies der Fall ist bei Hydroxyethylstärke, ebenfalls ein Plasmaexpander, der inzwischen aufgrund erheblicher Vorteile in Bezug auf Nebenwirkungen weltweit breit eingesetzt wird.

[0023] Der vorliegenden Erfindung liegt deshalb die Aufgabe zugrunde solche auf Polysaccharidbasis beruhende Verbindungen zum Einsatz zur Herstellung von parenteralen Fettemulsionen bzw. Liposomen zur Verfügung zu stellen, welche die oben genannten Nachteile nicht aufweisen und eine gezielte Veränderung der Pharmakokinetik und des Gewebetargetings ermöglichen. Es wurde nun überraschender Weise gefunden, daß Stärke bzw. Hydroxyethylstärke, welche über die nur einmal in den Molekülen vorkommende reduzierende Endgruppe, gegebenenfalls nach chemischer Modifikation, selektiv lipophile Ankergruppen gebunden enthielten, als Tarnkappen-Polysaccharide für Liposomen und parenterale o/w-Emulsionen vorteilhaft eingesetzt werden können.

[0024] Durch Variation der Molekulargewichte des Substitutionsgrades der Hydroxyethylgruppen sowie des Substitutionsmusters der Hydroxyethylgruppen an den verschiedenen Kohlenstoffen der Anhydroglucose-Grundeinheiten können die Eigenschaften bedarfsadaptiert verändert werden.

[0025] Auch kann durch Variation des Molekulargewichts der eingesetzten HES-Komponente der sogenannte HLB-Wert (hydrophilic lipophilic balance) gezielt eingestellt werden. Die erfindungsgemäßen Stärke- und HES-Derivate können somit auch zur Erzeugung von w/o- oder Mehrfach-Emulsionen w/o/w vorteilhaft herangezogen werden. Gleiches gilt auch für die Herstellung von sogenannten Mischmicellen.

[0026] Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden vorzugsweise in an sich bekannter Weise hergestellt, indem die (einzige) reduzierende Endgruppe der Stärke bzw. Hydroxyethylstärke gezielt zur Lactongruppe oxidiert wird.

[0027] Danach erfolgt die Kopplung der lipophilen Gruppe an das oxidierte Polysaccharid in einer möglichen Variante direkt über eine im lipophilen Molekül vorhandene NH_2 -Gruppe über eine Amid-Bindung. Diese Kopplung kann entweder im wasserfreien System mit DMSO oder in Dimethylformamid/DMSO-Mischungen durchgeführt werden. Sie kann aber auch in wässriger Lösung in einer 2. Variante in an sich bekannter Weise mittels eines wasserlöslichen Carbodiimids durchgeführt werden, sofern eine ausreichend hohe Wasserlöslichkeit bzw. kritische Mizellkonzentration der lipophilen Komponente gegeben ist.

[0028] Weiterhin sind in an sich bekannter Weise lipophile Verbindungen mit freien NH_2 -Gruppen auch über eine Schiffbasen-Bildung mit gleichzeitiger Reduktion (sogenannte reduktive Arminierung) oder auch Reduktion in einem zweiten Schritt mit Borhydriden herstellbar.

[0029] Gegebenenfalls können aber auch sogenannte Spacer eingeführt werden, wie z. B. Diamine der Struktur $NH_2-(CH_2)_n-NH_2$, die in einem weiteren Schritt mit einer lipophilen Komponente umgesetzt werden. Zum Beispiel kann der Cholesterinrest eingeführt werden durch Reaktion der aminofunktionalisierten Stärke bzw. Hydroxyethylstärke mit Cholesterinchloroformat in trockenen DMF/DMSO-Mischungen analog Iwamoto et al.

[0030] Die Einführung einer Fettsäureacylgruppe an den aminofunktionalisierten Polysacchariden kann durchgeführt werden durch Carbodiimid-katalysierte Umsetzung mit der entsprechenden Fettsäure.

[0031] In den folgenden Beispielen werden die Herstellungsverfahren der erfindungsgemäßen Verbindungen beschrieben sowie auch die Herstellung einer polysaccharidummantelten Fettemulsion.

Beispiel 1

Herstellung von an der reduzierenden Endgruppe zum Lacton oxidierten Hydroxyethylstärke (HES Lacton)

[0032] Zu 30 ml einer 30%igen HES-Lösung mit einem Molekulargewicht M_w von 45.000 D werden zwei ml einer 0,1 N Jodlösung und ca. 3 ml einer 0,1 NaOH Lösung gegeben. Die Mischung wird so lange gerührt, bis die Farbe des Jods verschwunden ist. Der Vorgang wird mehrfach wiederholt, bis insgesamt ca. 30 ml Jodlösung und 20 ml der Natronlauge verbraucht sind.

[0033] Die erhaltene Lösung wird dann über einen Natrium-Ionenaustauscher (Amberlite IR 120) gegeben und anschließend in einem Dialyseschlauch mit einer Ausschlußgrenze von ca. 3.500 Dalton über 24 Stunden gegen destilliertes Wasser dialysiert. Das Produkt wird mit Ethanol gefällt, abfiltriert, über Vakuum von der Hauptmenge an Restethanol befreit und danach bei ca. 80°C im Wärmeschrank bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

Ermittlung des Oxidationsgrades

[0034] Zur Kontrolle der erfolgreichen Oxidation wurde der Gehalt der reduzierenden Endgruppen nach Somogyi herangezogen (Meth. Carbohydrat Chem., 1, 384-386, 1962).

[0035] Nach der Oxidation konnten keine reduzierenden Endgruppen mehr nachgewiesen werden.

Beispiel 2

Umsetzung von HES Lacton gemäß Beispiel 1 mit Phosphatidylethanolamin zu HES PE

[0036] In einem Reaktionsgefäß werden 1,5 g getrocknetes HES Lacton gemäß Beispiel 1 in 10 ml trockenem DMSO mit 5 mg getrocknetem Ei-Phosphatidylethanolamin bei 80°C ca. 24 Stunden lang unter Argon als Schutzgas umgesetzt. Dabei wird der pH-Wert gegebenenfalls mit Pyridin oder Triethylamin auf ca. 6 eingestellt.

[0037] Danach wird das DMSO unter Vakuum teilweise abgezogen und das Produkt durch Ethanol ausgefällt und mit Chloroform extrahiert.

[0038] Nach Wiederaufnahme in DMSO erfolgt Dialyse mit einer Membran mit Ausschlußgrenze von 3.500 Dalton gegen destilliertes Wasser unter Argon über 50 Stunden bei 4°C.

[0039] Das Gefriergetrocknete Produkt war nahezu farblos bis sehr schwach gelb. Die Ausbeute bezogen auf Ei-PE betrug über 90%. Die 1H NMR-Analyse wies die charakte-

ristischen Signale der CH₂- und CH-Protonen der Fettsäureketten auf.

Beispiel 3

Herstellung von aminofunktionalisiertem HES

[0040] 40 ml einer 25%igen wässrigen Lösung von oxidiertem HES gemäß Beispiel 1 werden 0,75 g Ethylendiamindihydrochlorid zugegeben sowie 0,20 g 1 ethyl-3(3-dimethyl-amino)propylcarbodiimide hydrochlorid.

[0041] Nach Einstellung des pH-Wertes auf ca. 4,8 reagiert die Reaktionslösung über Nacht aus. Die Reaktionslösung wurde danach durch Dialyse mit einer Membran mit Ausschlußgrenze von ca. 3.500 Dalton gegen Wasser gereinigt und das Produkt durch Gefriertrocknung isoliert und getrocknet.

Beispiel 4

Herstellung von Cholesteryl HES

[0042] 1 g des Produktes aus Beispiel 3, gelöst in 50 ml trockenem DMSO wurde mit Cholesterylchloroformat (0,23 g in 4 ml trockenem DMF) bei 80°C für 24 Stunden unter Argon umgesetzt. Das DMSO wurde unter reduziertem Druck abgezogen und das Produkt mit Aceton gefällt. Das wieder in DMSO aufgenommene Produkt wurde durch Diafiltration gegen destilliertes Wasser mit einer Membran mit der Ausschlußgrenze 3.500 Dalton gegen destilliertes Wasser gereinigt. Das durch Lyophilisation isolierte Produkt wies im ¹H NMR-Spektrum die entsprechenden Signale für Cholesterin auf.

Beispiel 5

Herstellung einer HES-gecoateten parenteralen Fettemulsion

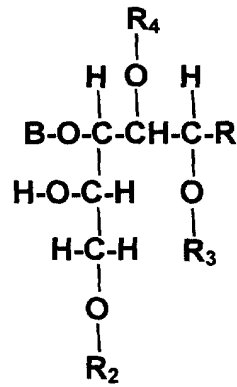
[0043] Zu 5 ml einer 10%igen parenteralen Fettemulsion (Lipovenös 10%) werden 1 ml einer wässrigen Lösung von nach Beispiel 4 hergestellten Cholesteryl HES, die 12 mg der Substanz enthielt, zugegeben. Die Mischung wurde 2 min mit 25 Watt ultraschallbehandelt im Eisbad. Der mittlere Durchmesser bestimmt über dynamische Lichtstreuung wuchs von 279 nm auf 285 nm an und wurde nach dreimonatiger Lagerung bei 25°C mit 284 nm bestimmt.

[0044] Das Zetapotential sank von -55 mV auf -50 mV nach der Behandlung.

[0045] Die HES-gecoatete Emulsion war gegenüber einer Kochsalz- und Calciumchlorid-haltigen Elektrolytlösung stabil.

Patentansprüche

1. Amphiphile Stärke- und Hydroxyethylstärke-Konjugate der allgemeinen Formel



in welcher bedeuten

B = Hydroxyethylstärke oder Stärke, auch ihre Einzelkomponenten Amylopektin und Amylose in löslicher oder hydroxyethylierter Form, in α -glycosidischer Bindung

R₂ = H, -(CH₂)₂-OH, B

R₃, R₄ unabhängig voneinander H, oder -(CH₂)₂-OH

A

R' = -C-R''

wobei

R'' = -NH[(CH₂)_x - NH]_yR''' wobei

x = 0 oder eine ganze Zahl ≥ 2 bedeutet, y = 0 oder 1 und

A = O (Sauerstoff) oder 2 Wasserstoffatome (2H) bedeuten weiterhin

O

R''' = -C-O-Cholesteryl

oder Fettsäureacyl

oder Phosphatidylethanolaminy (für y = 0)

2. Amphiphile Hydroxyethylstärkederivate der allgemeinen Formel 1.

3. Amphiphile Hydroxyethylstärkederivate der Formel 1, wobei das mittlere Molekulargewicht des Hydroxyethylstärkeanteils zwischen 2.000 und 200.000 Dalton liegt, der Substitutionsgrad MS der Hydroxyethylgruppen zwischen 0,15 und 0,8 liegt sowie das Verhältnis der Substitution an C2 und C6 der Anhydroglucoseinheiten zwischen 3 und 10 liegt.

4. Amphiphile Stärke- und Hydroxyethylstärkederivate nach Anspruch 1 zur Herstellung von parenteral applizierbaren Liposomen, Fettemulsionen und Mischmicellen als Arzneistoffträger.

5. Hydroxyethylstärkederivate nach Anspruch 2 zur Herstellung von parenteralen Liposomen, Fettemulsionen und Mischmicellen als Arzneistoffträger.

6. Hydroxyethylstärkederivate nach Anspruch 3 zur Herstellung von parenteral applizierten Liposomen, Fettemulsionen und Mischmicellen als Arzneistoffträger.